

## Primjena ACE inhibitora u liječenju hipertenzije i kongestivne srčane insuficijencije u ordinaciji opće/obiteljske medicine

### *ACE Inhibitors in the Treatment of Hypertension and Congestive Heart Failure in Family Physician Practice*

Slavko Lovasić<sup>1</sup>, Margita Rušinović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ordinacija opće - obiteljske medicine

Dom zdravlja Samobor

10430 Samobor, Gajeva 37

<sup>2</sup>PLIVA d.d., Medicus

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

**Sažetak** Cilj liječenja hipertenzije je normotenzija s vrijednostima tlaka ispod 140/85 mmHg. Osim nezaobilaznih općih terapijskih mjera koje su obvezatne za sve bolesnike s hipertenzijom, u liječenju hipertenzije i srčane slabosti imamo na raspolaganju doista velik broj lijekova (7 skupina). Primjena ACE inhibitora u terapiji hipertenzije i kongestivne srčane bolesti u posljednjem desetljeću zauzima visoko mjesto u potrošnji lijekova u ordinaciji opće - obiteljske medicine. Nepovoljni čimbenici za pojedine lijekove mogu se jako razlikovati kod dugoročne terapije i/ili kod određenih bolesnika, pa su i ACE inhibitori, uz diuretike i beta-blokatore postali najbolje proučeni lijekovi kada se govori o smanjenju rizika. Njihova korisnost očituje se kod hipertoničara s početnim zatajivanjem srca, dijabetičara i nefropata. Njihovo široko indikacijsko područje i relativno dobro vidljive i lako kontrolirane nuspojave osiguravaju im visoko mjesto u svakidašnjoj praksi, ali upućuju i na veliku opasnost od nekontrolirane primjene.

**Ključne riječi:** hipertenzija, kongestivna srčana bolest, čimbenici rizika, liječenje, ACE inhibitori

**Summary** The purpose of antihypertensive treatment is to achieve normotension with blood pressure value below 140/85 mmHg. Besides unavoidable general measures which are obligatory for all patients with hypertension, various drugs are available in therapy of hypertension and congestive heart failure. Prescribing of ACE inhibitor drugs in treatment of hypertension during the last decade is among the highest in general (family) practice. Adverse factors for individual drugs can differ in their long term therapy and/or use in individual patients, therefore ACE inhibitors together with diuretics and beta blockers are the most studied drugs regarding risk reduction. Their usefulness is evident in hypertensive patients with initial heart failure, diabetes with microalbuminuria and patients with renal lesion. Wide indication range and relatively noticeable and easily controllable side effects give ACE inhibitors high rank in everyday use but also point to danger of uncontrolled usage.

**Key words:** hypertension, congestive heart failure, risk factors, therapy, ACE inhibitors

### *Važnost i rizičnost hipertenzije*

Uz danas najčešće spominjane rizične čimbenike za nastanak bolesti srca i krvnih žila kao što su: prekomjerna tjelesna težina, hiperkolesterolemija, dijabetes, hiperinzulinemija, hipertrofija lijeve srčane klijetke, pušenje i sjedeći način življenja, hipertenzija zauzima visoko mjesto rizičnosti. Budući da se može jednostavnim i neinvazivnim metodama lako otkriti, pripada u grupu čestih dijagnoza liječnika opće medicine. Hipertenzija je rijetko viđena kao izolirani problem, pa se najčešće susreće u praksi kao jedan od čimbenika rizika bolesti

srca i krvnih žila. Zbog toga, kao i neujednačenog obilježavanja bolesti kao izoliranog problema, danas teško sa sigurnošću procjenjujemo broj hipertoničara u općoj populaciji (1, 2, 3). Dugotrajna statistička bilježenja govore da između 5 i 11% odrasle populacije ima povišen tlak, a broj oboljelih se povećava i spušta prema mlađoj populaciji (4, 5). Dodamo li ovom i ostale faktore rizika za nastanak bolesti srca i krvnih žila, uočava se velik broj rizičnih bolesnika koje trebamo liječiti, ne zaboravivši pri tome da je taj postupak i preventivna mjera. Kontrola tlaka i liječenje hipertenzije pripadaju u osnovne zadaće rada liječnika opće-obiteljske medicine.

## Osnovne smjernice u terapiji hipertenzije

Pri odabiru antihipertenziva ne smije se nikada pristupiti shematski, nego strogo individualno uz kontinuirano praćenje i kontrolu. Različite skupine stručnjaka objavljuju redovito preporuke za poboljšanje te terapije pa tako i Hrvatsko društvo za hipertenziju (6). Istodobno je (7) i Prescrire International donio preporuke koje su bile i pod pokroviteljstvom WHO i ISH, a zasnivale su se na rezultatima svih kliničkih studija objavljenih do tada. Na osnovi praćenja takvih preporuka obiteljski liječnik obogaćuje svoje znanje i iskustvo u postizanju željenog cilja, a to je što bolja kontrola tlaka svakoga pojedinog bolesnika. Posebnu pozornost zahtijevaju starije osobe kod kojih se dijagnosticira izolirana hipertenzija bez još vidljivih drugih bolesti. Primjenom ACE inhibitora u ambulantnoj praksi poboljšalo se znatno liječenje hipertenzije. Istodobno s kontinuiranjem liječenjem znatno se smanjio rizik od bolesti srca i krvnih žila, a posebno se smanjio broj akutnih vaskularnih događaja na krvnim žilama mozga (8, 9). Danas se liječenje hipertenzije mora shvatiti kao nužnost u prevenciji bolesti srca i krvnih žila, a jednostavnost kontrole mora se ugraditi u obvezatne partnerske odnose pacijenta i liječnika. S druge strane, primjena antihipertenziva mora se pažljivo pratiti. Nekritičnost njihove primjene i nedovoljno poznavanje patofiziologije same bolesti kao i farmakološkog djelovanja pojedinog lijeka nerijetko donosi štetu s mogućim teškim smrtonosnim posljedicama (10, 11, 12).

## Primjena ACE inhibitora u ambulantnim uvjetima

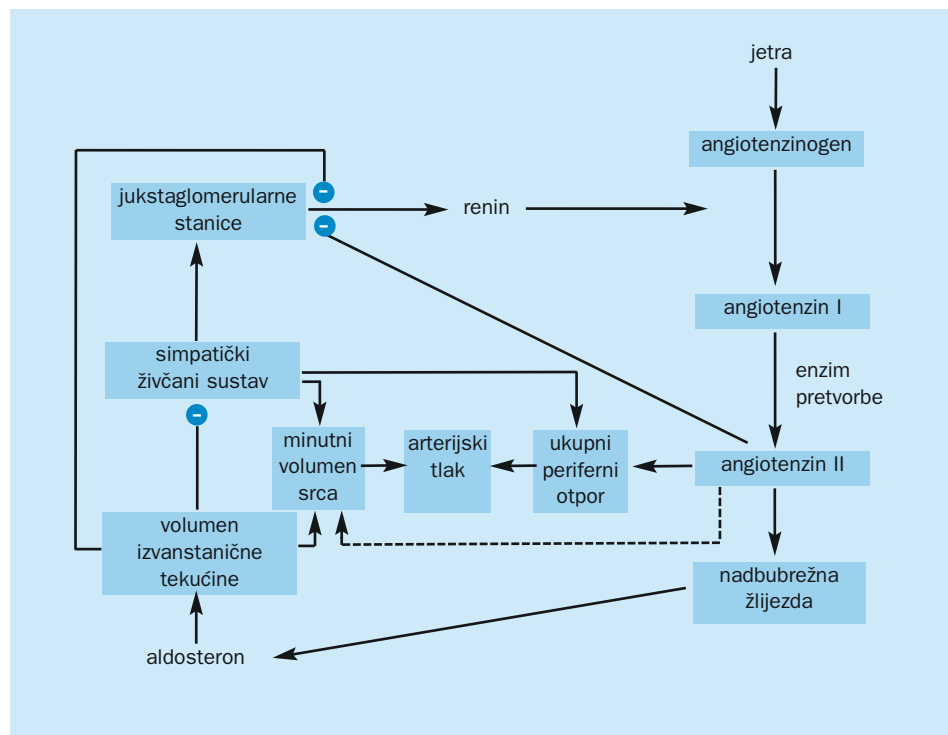
Popuštanje srca zbog hipertrofije lijevog ventrikula u ambulantnim uvjetima može se lako previdjeti zbog velikog broja simptoma koji uvijek ne moraju nužno bolesnika dovesti liječniku. Pri hipertrofiji lijevog ventrikula najčešće se radi o asimetričnom zadebljanju, i to često gornjeg dijela ventrikularnog septuma neposredno ispod aortalnog ušća što dovodi do abnormalnog rada jednog dijela valvule. Zbog toga, kao i drugih patofizioloških mehanizama u hipertrofičnom srcu dolazi do smanjenja minutnog volumena koji je pogoršan dijastoličkom disfunkcijom prouzrokovanom nerazdruživim hipertrofiranim miokardom. Otežano dijastoličko punjenje ima za posljedicu porast tlaka na kraju dijastole, a indirektno i porast plućnoga venskog tlaka. Zbog pogoršanja prokrvljenosti zbog nedovoljne gustoće kapilara i hiperplazije i hipertrofije miofibrila dolazi do hipoksije i moguće pojave ishemijskog miokarda. U ovom grubom prikazu patofizioloških zbivanja možemo tražiti i znakove koje nam najčešće bolesnik navodi, a omaglice i sinkope pri naporu najčešće su posljedice smanjenog minutnog volumena kao i pogoršanog gradijenta tlaka u izlaznom dijelu lijevog ventrikula, a vrlo često neopazice prođu u anamnestičkim podacima. Drugi klinički znakovi koje nam često navode bolesnici očituju se kao bol u prsima, zaduha u

naporu, palpitacije u predjelu srca kao posljedica ventrikularnih ili atrijskih aritmija. Fizikalni pregled može olakšati dijagnozu, te nalazimo proširene vratne vene, perimaleolarne edeme, ascites i pri jakoj dekompenzaciji pleuralni izljev. Nerijetko se čuju sistolički šumovi u predjelu lijevog ruba sternuma u 3. ili 4. interkostalnom prostoru. EKG snimka, koja je obvezna pri postavljanju dijagnoze hipertenzije, često definitivno potvrđuje sumnju na kongestivnu srčanu bolest gdje se pri hipertrofiji lijeve klijetke uz devijaciju el. osi ulijevo nalazi pozitivna defleksija u I, II, aVL, V<sub>5</sub> i V<sub>6</sub> odvodu, duboki QS zubac u V<sub>1</sub> i V<sub>2</sub> te negativni duboki T-valovi u I, aVL, V<sub>5</sub> i V<sub>6</sub>. Uz jednostavne kriterije bodovanja lako se odredi jačina hipertrofije.

Kad govorimo o primjeni ACE inhibitora u ordinaciji opće - obiteljske medicine, moramo se osvrnuti na izrazito visoku potrošnju ovih lijekova u prvoj liniji terapije hipertenzije i bolesti srca. U posljednjih nekoliko godina (1998. - 2000.) prema praćenju HZZO-a, ACE inhibitori zauzimaju visoka mjesta među 10 najpropisivanijih lijekova u Hrvatskoj. To nas upozorava na nekritičnost njihove primjene, ali i istodobno nedovoljno jasan dijagnostički kriterij za njihovu primjenu.

Prema velikome broju radova i mnogobrojnih dobro potvrđenih istraživanja ACE inhibitori postaju nezaobilazni lijekovi pri liječenju hipertenzije uz koju nalazimo i početno slabljenje srčanog mišića, pojavu hipertrofije lijeve klijetke, što se vrlo često, kao što smo već i naveli može jednostavno dijagnosticirati (10 - 13). Njihovom primjenom sigurno se smanjuje pojava cerebrovaskularnog infarkta (14, 15), kao i akutnog infarkta miokarda (13, 16, 17, 18). Njihovo izrazito povoljno djelovanje uz jednostavno doziranje, u početku s vrlo niskim dozama uz potpuno povećanje, a posebno vrlo dobra mogućnost kombinacije s diureticima stavlja ih u dobar odabir antihipertenzivne terapije. Pritom je važno pratiti njihove nuspojave od kojih su najčešće kašalj, vrtoglavice te mogućnost pojave edema, glavobolje, dispneje i palpitacije. To nas prisiljava da pomno odabiremo dozu i vrijeme uzimanja samog lijeka, posebno pripravaka s vrlo dugim djelovanjem. Lijekovi kao fiksne kombinacije ACE inhibitora i diuretika, ili ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala traže poseban oprez i stalno praćenje bolesnika zbog iznenadnih opasnosti bilo od predoziranja, ili premalenog doziranja jedne od sastavnice lijekova (19). Taj oprez mora biti to veći ako se uvodi neki drugi novi lijek zbog neke druge bolesti, jer tada takve fiksne kombinacije mogu dovesti do neobičnih i neočekivanih nuspojava (15).

Osnovno djelovanje ACE inhibitora očituje se u blokiranju stvaranja angiotenzina II koji ima snažno vazokonstriktivno djelovanje. Blokiranjem ovih mehanizama dolazi do poboljšanja cirkulacije u vitalnim organima, ublažavanja hiponatriemije, hipokaliemije, kao i retencije tekućine uzrokovane aktivacijom renin-angiotenzinskog sustava. Liječenje srčane slabosti ovim lijekovima dovodi do smanjenja punjenja lijeve klijetke uz smanjenje perifernoga vaskularnog otpora, a što povećava minutni volumen uz minimalno djelovanje na srčanu frekvenciju (20).



Slika 1. Međusobno djelovanje sustava za nadzor arterijskog tlaka. Isprekidana strelica i minus znače potiskivanje ili smanjenje (22)

Kontrolom elektrolita, kreatinina, krvne slike i urina moguće je na vrijeme izbjeći teže nuspojave. Nikako se ne bi smjeli davati kod obostrane stenoze bubrežnih arterija, a pri kombinaciji s diureticima treba izbjegavati diuretike koji "štede" kalij. Rutinsko dodavanje kalija pri upotrebi ACE inhibitora u fiksnim kombinacijama s diureticima nepotrebno je i štetno, jer može dovesti do hiperkalemije (21).

## ACE inhibitori registrirani u Hrvatskoj

Prema posljednjoj Listi lijekova HZZO-a (NN 20/2002. - primjena od 18. 03. 2002. godine) koji se mogu propisivati na recept u ordinaciji doktora primarne zdravstvene zaštite prema ATC klasifikaciji kod nas se mogu propisati sljedeći lijekovi iz ove skupine:

### C 09 A A

ACE inhibitori:

enalapril (Enazil, PLIVA), enalaprilat, fosinopril, lizinopril, trandolapril, peridopril, ramipril, cilazapril (Cilazil, PLIVA)

### C 09 B A

ACE inhibitori i diuretici:

enalapril + hidroklorotiazid, lizinopril + hidroklorotiazid, ramipril + hidroklorotiazid, cilazapril + hidroklorotiazid (Cilazil plus, PLIVA)

### C 09 B B

ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala:

trandolapril + verapamil

Prateći patofiziologiju zbivanja u hipertenziji, suvremena terapija prati liječenje visokog tlaka novim lijekovima, tzv. blokatorima receptora angiotenzina II čije mjesto u svakodnevnoj primjeni traži još mnoga istraživanja. Ova istraživanja posebno su usmjerena prema tzv. ocjeni učinka i cijeni, jer visoke cijene ne daju nikakvu sigurnost optimalnog liječenja.

## Zaključak

U zaključku je najvažnije spomenuti da u liječenju hipertenzije mora svaki liječnik (primarne zdravstvene zaštite kao i specijalist) opetovano zahtijevati obvezatno provođenje tzv. osnovnih terapijskih mjera (smanjenje tjelesne težine, prestanak pušenja, kretanje) i usklađeno pratiti većinu ostalih rizičnih čimbenika za nastanak bolesti srca i krvnih žila. Primjena ACE inhibitora sigurno je gotovo optimalna u hipertenzivnih bolesnika s oštećenjem miokarda (hipertrofijom lijeve srčane klijetke), pri popuštanju i zatajivanju srca, pri određenim metaboličkim patološkim promjenama, hiperlipidemijama, dijabetesu, gihu, ili pak u onih bolesnika koji teško podnose druge antihipertenzive i s kojima nismo postigli zadovoljavajući učinak. Prednost im je mogućnost vrlo dobre kombinacije s diureticima, kao i mogućnost kombinacije s blokatorima kalcijevih kanala. Jednostavnost uzimanja i njihova doziravanja ne umanjuje oprez od njihovih nuspojava o kojima valja uvijek voditi posebnu brigu. Njihova primjena u ambulantnim uvjetima dovela je do značajnog poboljšanja liječenja hipertenzije kao velikog i snažnog čimbenika rizika od nastanka bolesti srca i krvnih žila.

## Literatura

1. BEEVERS G, LIP G Y H, O'BRIEN E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322: 1043-47.
2. SABLJAR-MATOVINOVIĆ M. Klasifikacija arterijske hipertenzije - preporuke JNC V, WHO/ISH, BHS. U: Kuzmanić D. ur. Esencijalna hipertenzija, Zagreb, Društvo za razvitak nefrologije "Prof. dr. Milovan Radonić", Zagreb, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Rebro, Zagreb 1998: 3-12.
3. O'BRIEN E, BEEVERS G, LIP G Y H. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322: 1167-70.
4. KANNEL W B. Epidemiology of hypertension with concomitant metabolic disorders. In: Kaplan N M. Ed: Metabolic aspects of hypertension. London: Science Press, 1994; 1.1-1.13.
5. McCARRON P, OKASHA M, McEWEN J, SMITH G D. Changes in blood pressure among students attending Glasgow University between 1948 and 1968: analyses of cross sectional surveys. *BMJ* 2001; 322: 885-8.
6. RUMBOLDT Z. Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. *Liječ Vjesn* 2000; 122: 155-9.
7. Flawed WHO recommendations on hypertension. *Prescribe International* August 1999; 42(8): 121-3.
8. ORORKE J E, RICHARDSON W S. What to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ* 2001; 322: 1229-32.
9. RUMBOLDT Z. Propisivanje antihipertenziva nakon moždanog udara. *Medicus* 2001; 2: 283-4.
10. VRHOVAC B. Racionalna primjena inhibitora konvertaze angiotenzina I. *Medicus* 1996; 5: 115-20.
11. RUMBOLDT Z. Suvremeno liječenje arterijske hipertenzije. *Medicus* 1996; 5: 105-13.
12. MOSER M. Hypertension Treatment and the Prevention of coronary heart Disease in the Elderly. *American Family Physician* 1999.
13. MICHAELS A D et al. Early use ACE inhibitors in the treatment of acute MI in USA. *J Am Cardiol* 1999; 84: 1171-81.
14. RUMBOLDT Z. Hipertenzija i cerebrovaskularna bolest. *Glasnik HDH* 1999; 7 (prosinac): 1-4.
15. RUMBOLDT Z. Arterijska hipertenzija i moždani udar. *Medicus* 2001; 10: 25-33.
16. KERMANI M et al. ACE inhibitors in patients with asymptomatic L-V dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 644-8.
17. GOLAN L et al. Use ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999; 131: 660-7.
18. ILLYES G, TALARICO P J, SIMON G. Different Structural Vascular Changes in Angiotensin II-Treated and Cold Stressed Rats. *American Journal of Hypertension* 2000; 13: 802-9.
19. RUMBOLDT Z. Mjesto fiksni kombinacija u suvremenom liječenju arterijske hipertenzije. *Pharmaca* 2000; 38: 157-68.
20. JAFAR T H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
21. KAPLAN N M. Angiotensin II Receptor Antagonists in the Treatment of Hypertension. *American Family Physician* 1999; 59: 1185-90.
22. ČUK M, STOJANOV-POLIĆ L. Sustav renin-angiotenzin U: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S i sur. (ur.) *Patofiziologija*. Zagreb; Medicinska naklada 1995: 279.